

Kan Sodyum Konsantrasyonunun Kontrolünde ADH, Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Etkisinin Analizi

Analysis of the Effect of ADH and Renin-Angiotensin-Aldosterone on the Control of Blood Sodium Concentration

Sibel CAYMAZ, Fatih KARAASLAN

Medikal Modelleme ve Simülasyon Ana Bilim Dalı,
Hamidiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul
sibelcaymazbme@gmail.com

Özetçe

Kan sodyum konsantrasyonu çeşitli kontrol mekanizmalarının yardımıyla yaklaşık olarak sabit bir değerde tutulur. Antidiüretik hormon (ADH) ve renin-anjiyotensin-aldosteron hormonları bu regülasyonda görev alan hormonlardır. ADH, böbreklerden suyun geri emilimini artırır. Renin-Anjiyotensin ve aldosteron hormonları ise böbreklerden su ve sodyumun geri emilimi artırır. Kan sodyum konsantrasyonu artışı, ADH salgısı artar böylece suyun kana geri emilimi artar. Eş zamanlı olarak, renin-anjiyotensin-aldosteron azalır, bu durum sodyumun kana geri emilimini azaltır. Sodyum konsantrasyonu azalınca tersi olaylar gelişir. Bu hormonların sodyum konsantrasyonu kontrolündeki etkisini analiz etmek için uzun dönemli dolaşım sistemi matematik modeli kullanılmıştır. Klinik çalışma ile aynı olacak şekilde, modelde sodyum alımı 10 gün süresince değiştirilmiştir. Simülasyon sonunda, kan sodyum konsantrasyon değerlerinin, klinik çalışmadaki sodyum konsantrasyonuna yakın olduğu gözlemlenmiştir. Daha sonra modelde, ADH bloke edildiğinde, fizyoloji bilgilerimize uygun olarak, kan sodyum konsantrasyonunda büyük bir değişim tespit edilmiştir. Sonuç olarak, model, ADH'nin kan sodyum konsantrasyonunu kontrolde, renin-anjiyotensin-aldosteron hormonlarından daha etkili olduğunu göstermektedir.

Abstract

Blood sodium concentration is regulated around a stable value with the contribution of several control mechanisms. Antidiuretic hormone (ADH) and renin-angiotensin-aldosterone hormones are involved in this regulation. ADH increases water reabsorption from the kidneys. However, renin-angiotensin-aldosterone hormones increase sodium and water reabsorption from the kidneys. An increase in blood sodium concentration causes a rise in ADH secretion thereby increasing the reabsorption of water into the blood. Simultaneously, renin-angiotensin-aldosterone decreases. This

situation causes a decrease in sodium reabsorption from kidney to blood. During a decrease in sodium concentration, compensatory mechanisms work in the opposite direction. A mathematical model of the cardiovascular system was used to analyse the effects of these hormones on the control of sodium concentration. Sodium intake was changed the same as in a clinical trial during for 10 days. The values of blood sodium concentration in the simulation were observed to be close to the sodium concentration in a clinical study. When ADH is blocked in the model, a large change in sodium concentration was detected in accordance with our knowledge of physiology. Consequently, the model shows that ADH is more effective than renin-angiotensin-aldosterone to control the blood sodium concentration.

1. Giriş

Kan sodyum konsantrasyonu çeşitli kontrol mekanizmaları ile yaklaşık olarak sabit bir seviyede tutulur. Hipofizden salgılanan antidiüretik hormon (ADH) ve böbrekten salgılanan renin ve böbrek üstü bezinden salgılanan aldosteron hormonu bu kontrol mekanizmalarındandır. Kan sodyum konsantrasyonu arttığında hipofiz bezinden ADH salgısı artar. Artan ADH böbreklerden su geri emilimini artırır, böylece sodyum konsantrasyonu azaltıcı yönde etki eder. Ayrıca artan sodyum konsantrasyonu ile renin-anjiyotensin-aldosteron hormonlarının salgısı azalır. Böylece bu hormonların etkisi ile böbreklerden su ve sodyumun geri emilimi azalır. Sodyum konsantrasyonu azaldığında ise tersi olaylar gelişir.[1],[2]

Bu çalışmanın amacı matematik model [3] kullanarak antidiüretik hormon ve renin-anjiyotensin-aldosteron hormonlarının kan sodyum konsantrasyonu üzerine etkilerini analiz etmektir.

2. Yöntem

Kullanılan dolaşım sistemi matematik modeli [3] açık çevrim (open loop) verilerin, fizyoloji bilgilerine uygun şekilde

birleştirilerek, kapalı çevrim (feedback, closed loop) haline getirilmesi ile gerçekleştirilmiştir. Guyton ve arkadaşlarının geliştirdiği uzun dönemli dolaşım sistemi modeli [4], Uttamsingh ve arkadaşlarının dolaşım sistemi modeli [5], ve Coleman'ın dolaşım sistemi modeli [6] birleştirilerek ve renin salınımı ve tübüloglomerüler geri besleme mekanizmasına makula densa sodyum debisinin etkisi, böbrek sinirlerinin böbrekten sodyum geri emilimine ve renin salınımına etkilerinin eklenmesi ile bir dolaşım sistemi matematik modeli [7] geliştirilmiştir. Tek böbrek kabulü ile geliştirilen bu model fiziyojiye daha yakın olması amacıyla, daha sonra iki böbrekli hale getirilmiştir. Bu çalışmada kullanılan bu iki böbrekli modelin kabulleri ve denklemleri [3] numaralı kaynaktır.

Tablo 1: Modelin sembol, değişken ve parametre tanımları ve normal değerleri

Sembol	Değişken Tanımı	Normal Değeri
α_{map}	Ortalama atardamar kan basıncının böbrek sempatik sinir aktivitesi üzerine etkisi	1
α_{rap}	Sağ atriyum basıncının böbrek sempatik sinir aktivitesi üzerine etkisi	1
β_{rsna}	Böbrek sempatik sinir aktivitesinin afferent arteriolar damar direnci üzerine etkisi	1
γ_{at}	Anjiyotensin II hormon konsantrasyonunun fraksiyonel proksimal tübül sodyum geri emilimi üzerine etkisi	1
γ_{filsod}	Filtrelenen sodyumun fraksiyonel proksimal tübül sodyum geri emilimi üzerine etkisi	1
γ_{rsna}	Böbrek sempatik sinir aktivitesinin fraksiyonel proksimal sodyum reabsorpsiyonu üzerine etkisi	1
δ_{ra}	Sağ atriyum basıncının antidiyretik hormon salgılanması üzerine etkisi	0
Ω_{NO}	Nitrik oksit'in afferent arteriolar direnç üzerine etkisi	1
ϵ_{aum}	Otonom sinir sisteminin damar direnci üzerine etkisi	1
ζ_{at}	Angiotensin II hormon etkisinin efferent arteriolar direnç üzerine etkisi	1
$\eta_{cd-sodreab}$	Fraksiyonel toplayıcı kanal sodyum reabsorpsiyonu	0.93
$\eta_{dt-sodreab}$	Fraksiyonel distal tübül sodyum reabsorpsiyonu	0.5
$\eta_{pt-sodreab}$	Fraksiyonel proksimal tübül sodyum reabsorpsiyonu	0.8
λ_{amp}	Atriyal natriüretik peptidin toplayıcı kanal sodyum reabsorpsiyonu üzerine etkisi	1
λ_{dt}	Distal tübül sodyum çıkışının toplayıcı kanal sodyum geri emilimi üzerine etkisi	1
μ_{adh}	Antidiüretik hormon konsantrasyonunun tübüler su reabsorpsiyonu üzerine etkisi	1
μ_{al}	Aldosteron hormon konsantrasyonunun tübüler su reabsorpsiyonu üzerine etkisi	1

V_{md-sod}	Makula densa sodyum debisine bağlı renin salgılanma hızı	750 (ng AI/saat)/dak
V_{rsna}	Böbrek sempatik sinir aktivitesinin renin salınımı üzerine etkisi	1
ξ_{at}	Anjiyotensin II konsantrasyonunun aldosteron hormon salınımı üzerine etkisi	1
$\xi_{k/sod}$	Potasyum sodyum konsantrasyon oranının aldosteron salınımı üzerine etkisi	1
ξ_{map}	Ortalama atardamar kan basıncının aldosteron salınımı üzerine etkisi	1
ζ_{ata}	Anjiyotensin II hormonunun efferent arteriolar direnç üzerine etkisi	1
M_{aac}	Miyojenik yanıtın afferent arteriolar direnç üzerine etkisi	1
Σ_{tgf}	Tübüloglomeruler geri-besleme sinyali	1
$\Phi_{cd-sodreab}$	Absolüt toplayıcı kanal sodyum reabsorpsiyonu	0.8370 mEq/dak
Φ_{co}	Kardiyak output	5 L/dak
Φ_{dt-sod}	Distal tübül sodyum çıkışı	0.9 mEq/dak
$\Phi_{dt-sodreab}$	Absolüt distal tübül sodyum reabsorpsiyonu	0.9 mEq/dak
Φ_{filsod}	Filtrelenen sodyum debisi	9 mEq/dak
Φ_{gfiltr}	Glomerüler filtrasyon hızı	0.0625 L/dak
Φ_{md-sod}	Makula densa sodyum debisi	1.8 mEq/dak
$\Phi_{pt-sodreab}$	Absolüt proksimal tübül sodyum reabsorpsiyonu	7.2 mEq/dak
Φ_{rb}	Böbrek kan akımı	0.6 L/dak
Φ_{sodin}	Sodyum alımı	0.126 mEq/dak
$\Phi_{t-wreab}$	Tübüler su reabsorpsiyonu	0.0620 L/dak
Φ_u	İdrar debisi	0.0005 L/dak
Φ_{u-sod}	İdrar sodyum debisi	0.0630 mEq/dak
Φ_{vr}	Venöz geri dönüş	5 L/dak
Φ_{win}	Su içimi	0.001 L/dak
Ψ_{al}	Aldosteron hormonunun fraksiyonel distal tübül sodyum reabsorpsiyonu üzerine etkisi	1
a_{auto}	Otonom sinir sistemi aktivitesi	1
a_{baro}	Baroreseptör aktivitesi	0.75
a_{chemo}	Kemoreseptör aktivitesi	0.25
\hat{C}_{adh}	Normalize antidiyretik hormon konsantrasyonu	1
C_{adh}	Antidiyretik hormon konsantrasyonu	4 miliunit/L
\hat{C}_{al}	Normalize aldosteron hormon konsantrasyonu	1
C_{al}	Aldosteron konsantrasyonu	85 ng/L
\hat{C}_{amp}	Normalize atriyal natriüretik peptid konsantrasyonu	1
C_{at}	Anjiyotensin II konsantrasyonu	20 ng/L
C_k	Potasyum Konsantrasyonu	5 mEq/L
\hat{C}_r	Normalize renin konsantrasyonu	1
C_{sod}	Sodyum konsantrasyonu	144 mEq/L
K_{bar}	Damarlanma katsayısı	16.6 mmHg/dak/L
K_{gcf}	Glomerüler kapiller filtrasyon katsayısı	(0.003905 L/dak/mmHg

K_{vd}	Damarlanma yıkım katsayısı	0.00001
M_{sod}	Vücut toplam sodyum miktarı	2160 mEq
N_{rsna}	Normalize böbrek sempatik sinir aktivitesi	1
P_{aa}	Ortalama afferent arteriolar basınç	80 mmHg
P_B	Bowman hidrostatik basınç	18 mmHg
P_f	Net filtrasyon basıncı	16 mmHg
P_{gh}	Glomerüler hidrostatik basınç	62 mmHg
P_{go}	Glomerüler osmotik basınç	28 mmHg
P_{ma}	Ortalama atardamar basıncı	100 mmHg
P_{mf}	Ortalama dolaşım doluş basıncı	7 mmHg
P_{ra}	Sağ atriyum basıncı	0 mmHg
R_a	Atardamar direnci	20 mmHg/L/dak
R_{aa}	Afferent arteriolar damar direnci	63.34 mmHg/L/dak
R_{ba}	Temel atardamar direnci	16.6 mmHg/L/dak
R_{bv}	Temel venöz direnç	3.4 mmHg/L/dak
R_{ea}	Efferent arteriolar damar direnci	103.32 mmHg/L/dak
R_{tp}	Periferik direnç	20 mmHg/L/dak
R_r	Böbrek damar direnci	166.66 mmHg/L/dak
R_{vr}	Venöz geri dönüş direnci	1.4 mmHg/L/dak
$RSNA$	Böbrek sempatik sinir aktivitesi	1
\hat{S}_{adh}	Normalize antiüretik hormon salınımı	1
\hat{S}_{ald}	Normalize aldosteron hormon salınımı	1
S_r	Renin salınımı	750 ng (AI/saat)/dak
\hat{S}_{r-tot}	Normalize renin salınımı	1
S_{NO}	Böbrek kan akımına bağlı olarak afferent arteriolden nitrik oksit salınımı	1
V_b	Kan hacmi	5L
V_{ef}	Ekstraselüler sıvı hacmi	15L

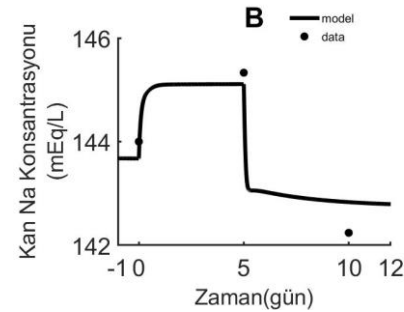
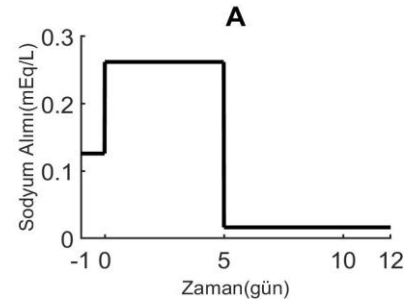
Model, Matlab/Simulink 2021\9.10'da kurulmuş ve modele ait denklemler Runge-Kutta 4 sayısal yöntemi ile 1 dk adım genişliği ile çözülmüştür.

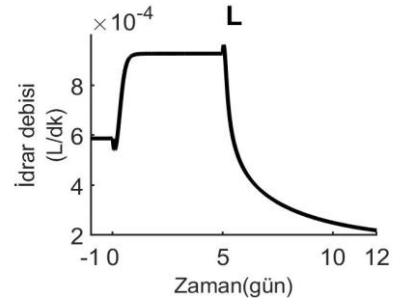
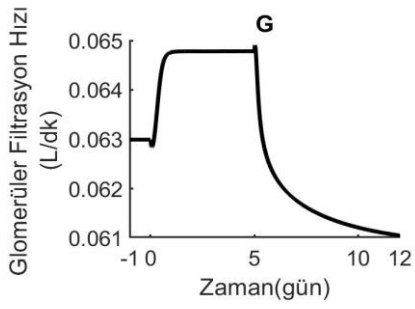
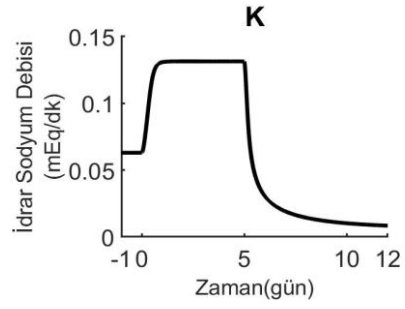
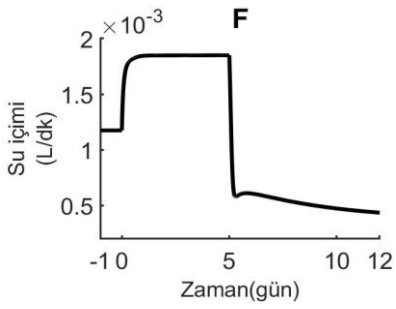
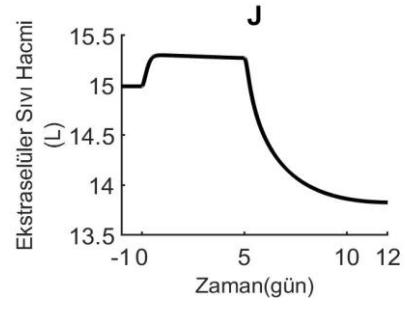
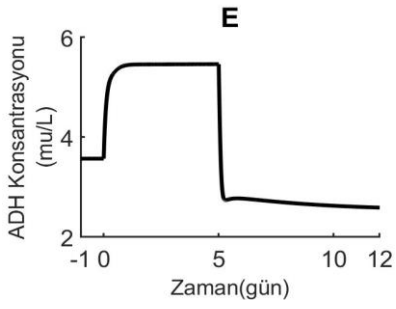
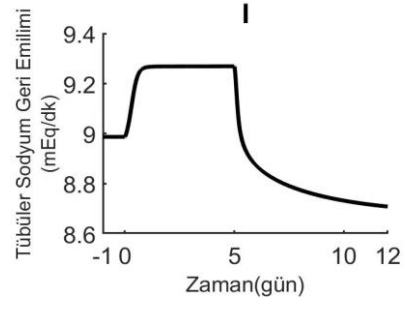
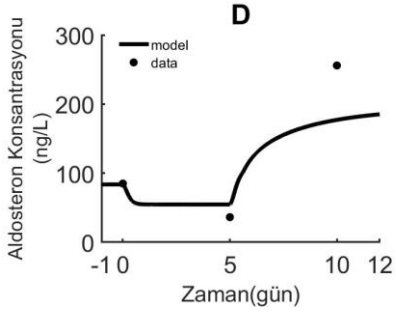
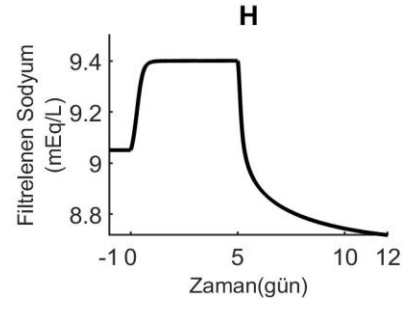
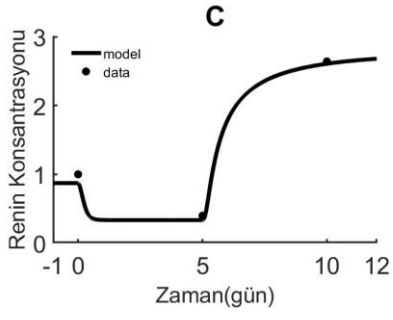
Model, sodyum alımının 5 gün süresince yaklaşık olarak 2 katına çıkarıldığı, daha sonraki 5 gün ise normalin %13'üne indirildiği deneysel çalışma [8] sonuçları ile test edilmiştir.

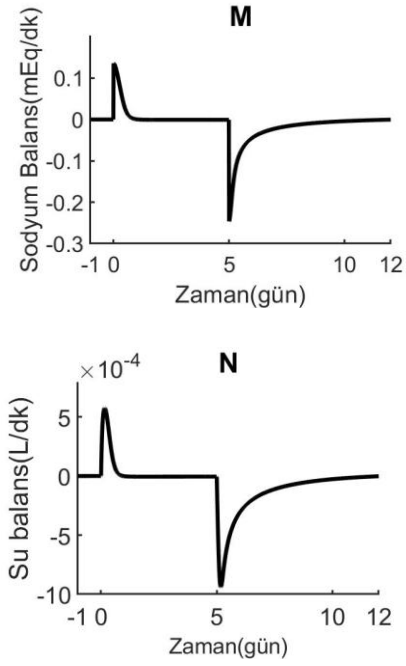
3. Sonuçlar

He ve arkadaşları, sağlıklı kişilerde sodyum alımını ilk 5 gün normalin 2.08 katı kadar artırmış, daha sonraki 5 gün ise normalin 0.13 katına indirmiştir. Modelde aynı süre ve miktarda sodyum alımında değişiklik yapılmıştır (Şekil 1 A). Modelin bu sodyum alımına verdiği, sodyum konsantrasyonu yanıtı ve klinik ölçüm sonuçları aynı şekil üzerinde gösterilmiştir (Şekil 1-B). Aynı şekilde modelin renin ve aldosteron konsantrasyon cevapları ve ölçüm sonuçları yine aynı figürler üzerinde gösterilmiştir (Şekil 1-C, Şekil 1-D). Deneysel çalışmada ölçümleri yapılmadığı için, yalnızca simülasyon sonucu olarak, ADH konsantrasyonu (Şekil 1-E), Su içimi (Şekil 1-F), Glomerüler filtrasyon hızı (Şekil 1-G), Filtrelenen sodyum (Şekil 1-H), Tübüler sodyum geri emilimi (Şekil 1-I), Ekstraselüler sıvı hacmi (Şekil 1-J), İdrar sodyum debisi (Şekil 1-K), İdrar debisi (Şekil 1-L), Sodyum balans (Şekil 1-M), Su balans (Şekil 1-N) gösterilmektedir.

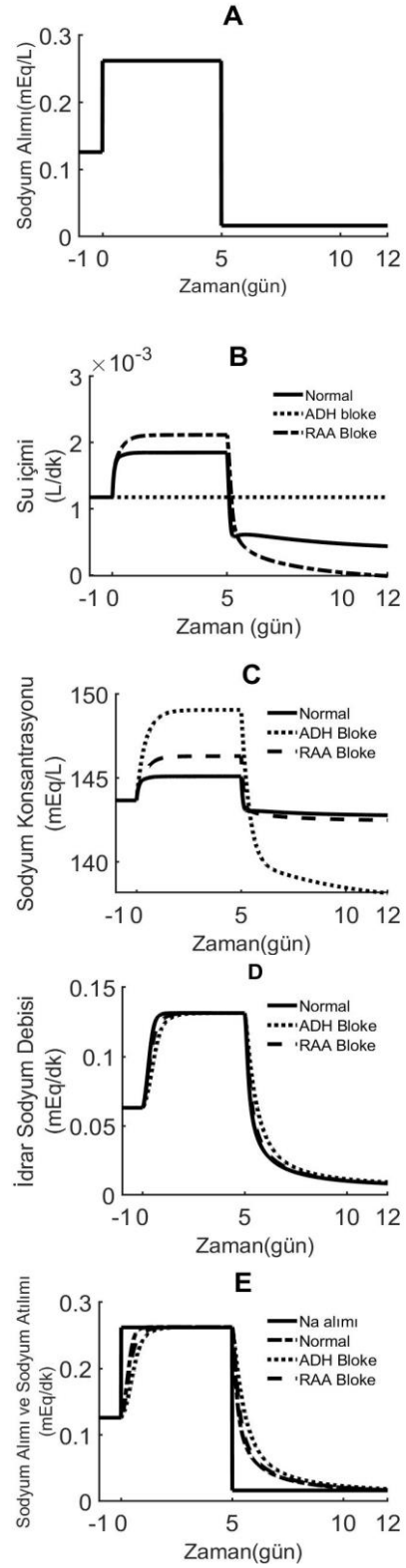
Aynı simülasyonda, ADH ve renin anjiyotensin-aldosteron hormonları bloke edildiğinde yani normal konsantrasyon seviyelerinde sabit tutulduğunda, su içimi (Şekil 2-B), sodyum konsantrasyonu (Şekil 2-C), İdrar sodyum debisi (Şekil 2-D), Sodyum alımı ve sodyum debisi (Şekil 2-E) gösterilmektedir.







Şekil 1: Sodyum alımı(A), Kan Sodyum Konsantrasyonu(B), Renin Konsantrasyonu(C), Aldosteron Konsantrasyonu(D), ADH Konsantrasyonu(E), Su içimi(F), Glomerüler Filtrasyon Hızı(G), Filtrelenen Sodyum(H), Tübüler Sodyum Geri Emilimi(I), Ekstraselüler Sıvı Hacmi(J), İdrar Sodyum Debisi(K), İdrar Debisi(L), Sodyum Balans(M), Su Balans(N).



Şekil 2: Sodyum Alımı(A), Su İçimi (B), Sodyum Konsantrasyonu(C),İdrar Sodyum Debisi (D),Sodyum Alımı ve Sodyum Atılımı (E)

4. Tartışma

Gerçek verilere dayanarak yapılan simülasyonda kan sodyum konsantrasyonunun kontrolünde ADH'nin renin-anjiyotensin-aldosterondan daha etkili olduğu gösterilmiştir. He ve arkadaşlarının deneysel çalışmasında [8] yapılan sodyum alımındaki değişiklik, aynı miktar ve süre, model üzerinde yapılmıştır (Şekil 1-A). Sodyum alımı, 5 gün süresince yaklaşık 2 kat arttığı ve sonraki 5 gün ise normalin 0.13 katına indiği halde, deneysel çalışmada, sodyum konsantrasyonunda değişim % 1 değerinden daha az olmaktadır. Modelin sodyum konsantrasyonu cevabı da deneysel çalışma sonucuna çok yakın elde edilmiştir (Şekil 1-B). Bu sonuç, modelin sodyum konsantrasyonunu kontrol eden mekanizmalara sahip olduğunu gösterir. Modelin renin ve aldosteron konsantrasyon çıktıkları da, gerçek verilere yakın olarak gözlemlenmektedir (Şekil 1-C), (Şekil 1-D). Bu çalışmada, klinikte ölçümü yapılmamış olmasına rağmen, sodyum alımı artımında, sodyum konsantrasyonu artışı sebebiyle, ADH konsantrasyonunda artma (Şekil 1-E), su içiminde artış (Şekil 1-F), sodyum alımında artış sebebiyle, kan hacmi ve kan basıncında artış sonucunda, glomerüler filtrasyon hızında küçük oranda bir artış (Şekil 1-G), kan sodyum konsantrasyonu ve glomerüler filtrasyon hızında artış sebebiyle, böbrekte filtrelenen sodyum debisinde artış (Şekil 1-H), tübüler sodyum geri emiliminde artış (Şekil 1-I), su içimi ve sodyum alımında artış sonucunda, ekstraselüler sıvı hacminde artış (Şekil 1-J), idrar sodyum debisinde artış (Şekil 1-K), idrar debisinde artış (Şekil 1-L), idrar sodyum debisinde artış neticesinde, sodyum alımı ve idrar sodyum debisinin birbirine eşit duruma gelmesi, yani homeostasis için sodyum balansı sağlanması (Şekil 1-M), benzer şekilde, homeostasis için, idrar debisinin artarak, su içimi ve idrar debisinin eşitlenmesi ve böylece su balansının sağlanması (Şekil 1-N) ve sodyum alımı azaldığında tersi olayların gelişmesi fizyoloji bilgilerimize uymaktadır [1],[2],[9]

Daha sonra, ADH'nin, kan sodyum regülasyonu üzerindeki etkisini tespit etmek için, ADH konsantrasyonu simülasyon süresince normal değerinde sabitlenmiştir. Bu durumda iken, aynı sodyum alımı modelde yapılmış (Şekil 2-A) ve su içimi (Şekil 2-B), sodyum konsantrasyonu (Şekil 2-C) ve idrar sodyum debisi (Şekil 2-D) sonuçları elde edilmiştir. Daha sonra yine, renin-anjiyotensin-aldosteronun, kan sodyum konsantrasyonu üzerindeki etkisini tespit etmek için, renin, anjiyotensin ve aldosteron hormonları normal seviyelerinde simülasyon boyunca sabit tutulmuşlardır. Bu durumda, yine aynı sodyum alımı modelde yapılmış ve su içimi (Şekil 2-B), sodyum konsantrasyonu (Şekil 2-C), idrar sodyum debisi (Şekil 2-D) sonuçları gözlenmiştir. ADH bloke edildiğinde, sodyum konsantrasyonunda, büyük oranda artış bulunması, fakat renin-anjiyotensin-aldosteron bloke edildiğinde çok az fark olması fizyolojiye uygundur [1,2,9,10]. Sodyum yüklemesi yapıldığında ve aynı anda ADH bloke edildiğinde, kan sodyum konsantrasyonunun artış göstermesinde, etkili faktörlerden birisinin, böbreklerden daha az sodyum atılması olduğu görülmektedir (Şekil 2-D). Sodyum alımı azalması ise, idrarla atılan sodyum daha fazla olmaktadır (Şekil 2-D). Alınan ve idrarla atılan sodyum, ADH bloke edildiği zaman, daha geç zamanda birbirine eşit olmaktadır. Bu durum, sodyum alımı artırıldığında, vücutta sodyum birikiminin, normale göre daha fazla olduğunu, sodyum alımı

azaldığında ise, sodyum birikiminin daha az olduğunu göstermektedir.

Kaynakça

- [1] Ç. Yeğen, B., Alican, İ., Solakoğlu, Z., *Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji Kitabı*, Güneş Tıp Kitabevleri, 2017.
- [2] Kim E. Barrett, Susan M. Barman, Heddwen L. Brooks, Jason X.J. Yuan, *Ganong's Review of Medical Physiology*, McGraw-Hill Education, 2019.
- [3] Fatih Karaaslan, Yağmur Denizhan, Robert Hester, "A mathematical model of long-term renal sympathetic nerve activity inhibition during an increase in sodium intake", *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 306: R234 – R247, 2014
- [4] Guyton AC, Coleman TG, Granger HJ. "Circulation: overall regulation", *Annu Rev Physiol* 34: 13–46, 1972.
- [5] Uttamsingh RJ, Leaning MS, Bushman JA, Carson ER, Finkelstein L., "Mathematical model of the human renal system", *Med Biol Eng Comput* 23: 525–535, 1985.
- [6] Coleman TG, Hall JE., "A mathematical model of renal hemodynamics and excretory function. In: Structuring Biological Systems: A Computer Modelling Approach", edited by Iyengar SS. Boca Raton, FL: CRC, s. 89 – 124, 1992
- [7] Fatih Karaaslan, Yağmur Denizhan, Abidin Kayserilioğlu, H. Özcan Gulcur, "Long-Term Mathematical Model Involving Renal Sympathetic Nerve Activity, Arterial Pressure, and Sodium Excretion", *Annals of Biomedical Engineering*, Volume 33, s.1607–1630, 2005
- [8] He FJ, Markandu ND, MacGregor GA., "Importance of the renin system for determining blood pressure fall with acute salt restriction in hypertensive and normotensive whites", *Hypertension* 38: 321–325, 2001.
- [9] J.E.Hall, *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*, 12th ed., Saunders Elseiver, 2011.
- [10] Sara Del Magno, Sarah van Rijn, Stefano Azzariti, Chiara Valtolina, Jiske I' Ami, Björn P. Meij, "Plasma sodium and potassium concentrations after hypophysectomy in dogs with corticotroph adenomas", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 36:39–48, 2022